

1. Médico Genetista, Staff del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú; Profesor, Facultad de Medicina Humana, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú; Profesor de la Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú; <https://orcid.org/0000-0002-2621-3499>
2. Ingeniera especialista en Bioinformática Clínica, Instituto de Investigación Genómica IGENOMICA
3. Asesoría genética y especialista en Bioinformática Clínica; Profesora, Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

Conflictos de interés: Ninguno

Financiamiento: Autofinanciado

Recibido: 28 agosto 2018

Aceptado: 5 setiembre 2018

Correspondencia:

✉ ysullcahuaman@gmail.com

Citar como: Sullcahuaman Allende YC, Loarte Villarreal M, Torres Loarte M. Cáncer ginecológico hereditario en la era de la medicina genómica. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(3):461-468. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2112>

Cáncer ginecológico hereditario en la era de la medicina genómica Hereditary gynecological cancer in the genomic era of medicine

Yasser C. Sullcahuaman Allende¹, Miluska Loarte Villarreal², Mariela Torres Loarte³

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2112>

ABSTRACT

Cancer is a genetic disease caused by accumulation of sporadic genetic changes in the tumor tissue, generally after the age of 50. However, 10% to 30% of cases occur before the age of 50, some have a family history of cancer and may have inherited genetic changes that are transmitted from generation to generation and are present since conception. The number of genes identified is more than 80 related to approximately 200 genetic syndromes of predisposition to cancer. The importance of detecting these syndromes in patients and their families is because it allows an accurate diagnosis and prediction of risks and specific controls for each person and family, avoiding illness and death in many cases.

Key words: Breast cancer, Ovarian cancer, Hereditary cancer, Genetic testing, Gynecological cancer, Genetic counseling.

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad genética producto de la acumulación de cambios genéticos esporádicos en el tejido tumoral. Generalmente se presenta después de los 50 años. Sin embargo, un 10% a 30% de los casos ocurren antes de los 50 años, algunos tienen historia familiar de cáncer y podrían presentar cambios genéticos hereditarios que se transmiten de generación en generación y están presentes desde la concepción. El número de genes que se han identificado son más de 80 relacionados con aproximadamente 200 síndromes genéticos de predisposición al cáncer. La importancia de detectar estos síndromes en los pacientes y familias se debe a que nos permite hacer un diagnóstico preciso, predicción de los riesgos y controles específicos para cada persona y familia, evitando la enfermedad y muerte en muchos casos.

Palabras clave. Cáncer de mama, Cáncer de ovario, Cáncer hereditario, Pruebas genéticas, Cáncer ginecológico, asesoría genética.

INTRODUCCIÓN

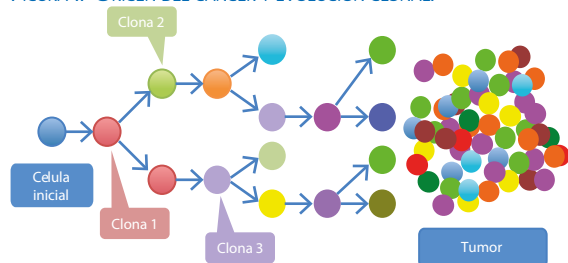
El cáncer es una enfermedad genética producto de la acumulación de cambios genéticos en la secuencia del ADN o en su regulación, que afectan severamente el funcionamiento celular y que mediante un proceso de ensayo-error van dando forma a una clona de la cual derivarán múltiples clones (figura 1), que finalmente constituyen un tumor clínicamente detectable con características propias de autosuficiencia, inmortalidad, capacidad de invadir tejidos, metástasis y otros⁽¹⁾. Todas estas características están dadas por cada una de las alteraciones genéticas que se van acumulando a lo largo de su evolución tumoral. Estas alteraciones se consideran propias de cada tumor que es genéticamente heterogéneo⁽²⁾ y pueden explicar las diferentes respuestas que tiene el tumor frente a un mismo tratamiento, planteando la necesidad de un manejo personalizado de cada caso en base a las diferentes características genéticas que presenta.

El cáncer generalmente se presenta a partir de los 50 años, y es considerado de tipo esporádico. Sin embargo, en 10% a 30% de los casos se presentan a edades más tempranas, algunos con historia familiar del mismo tumor o tumores relacionados. En este escenario, se considera la presencia de una variante patogénica en la familia que se transmite de generación en generación, es decir, se hereda, la mayoría de veces de manera autosómica dominante, y es posible hacer el diagnóstico de cáncer hereditario. Actualmente se han identificado más de 80 genes y 200 síndromes de predisposición genética que tiene como característica principal el riesgo elevado de cáncer.

METODOLOGÍA DE LA OBTENCIÓN DE DATOS

Se realizó búsqueda de información en navegadores genómicos como COSMIC, ENSEMBLE y bases de datos PUB MED, GENEREVIEW, GARD,

FIGURA 1. ORIGEN DEL CÁNCER Y EVOLUCIÓN CLONAL.



OMIM, NCBI, ORPHANET las palabras clave fueron 'Hereditary cancer', 'Variant classification', 'Genetic counseling', 'Gynecologic cancer', 'Guide for hereditary cancer'.

CÁNCER HEREDITARIO Y/O FAMILIAR

El cáncer hereditario y/o familiar es un grupo de enfermedades genéticamente heterogéneas que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer. Se deben a variantes patogénicas en diferentes genes, como BRCA1, BRCA2, PALB2, BRIP, PTEN, MLH1, ATM, otros. Debido a esta característica, las manifestaciones clínicas de cada síndrome son específicas o se pueden sobreponer unas con otras. Por ejemplo, las variantes patogénicas en el gen CDH1, en algunas familias solo produce aumento de riesgo de cáncer gástrico⁽³⁾, mientras que en otras puede presentar cáncer de mama de tipo lobulillar y también cáncer gástrico⁽⁴⁾. Otra característica del cáncer hereditario es ser clínicamente heterogéneo debido a que puede mostrar diferentes manifestaciones clínicas incluso para una mismo gen⁽⁵⁾, dependiendo de la variante patogénica presente en la secuencia genética.

La identificación de estas variantes genéticas patogénicas permite predecir, incluso desde el momento del nacimiento, el riesgo de cáncer de manera personalizada. Por ejemplo, quien tenga variantes patogénicas del gen APC tendrá riesgo de cáncer de colon del 99% antes de los 45 años⁽⁴⁾; o si presenta variantes patogénicas del gen BRCA1, el riesgo es de 60% a 80% de cáncer mama y 40% a 56% de cáncer ovario. Es decir, dependiendo del tipo de gen podríamos predecir el riesgo personal y familiar, establecer las medidas de control de riesgo e incluso elegir un tipo de tratamiento específico.

ORIGEN DE LAS VARIANTES PATOGENICAS EN CÁNCER

Las variantes patogénicas son cambios en la secuencia del ADN y pueden ser esporádicas o hereditarias:

- Variantes patogénicas esporádicas o somáticas: se presentan únicamente en el tumor, no afectan otros tejidos. Por ejemplo, un pólipo endometrial tiene variantes patogénicas solo en el pólipo, que permiten el crecimiento de este tejido y no de los tejidos que lo rodean; si



este pólipo llega a acumular más variantes patogénicas en diferentes genes, evolucionará a cáncer de endometrio; los genes variantes formarán parte del cáncer, pero no del tejido sano que lo circunda.

- Variantes patogénicas hereditarias o germinales: estas variantes están presentes desde el momento de la concepción, es decir, se encuentran en el óvulo y/o espermatozoide que luego darán origen al huevo o cigoto que, mediante divisiones sucesivas y órdenes de acuerdo al plan corporal establecido por el genoma recién constituido, se desarrollará en un nuevo ser humano, el cual tendrá en todas y cada una de sus células estas variantes que estuvieron en el momento de su concepción. Esta variante podría producir una condición genética y un fenotipo específico, por ejemplo, la variación del gen NF1 provocará manchas café con leche desde los primeros días de vida^(6,7), posteriormente tumores del sistema nervioso, alteraciones en los huesos⁽⁸⁾ e incluso un mayor riesgo de sarcomas en la adolescencia y juventud. Otras variantes heredadas pueden dar origen a múltiples tumores benignos en la edad adulta como el caso del gen FH en el cual aparecen leiomiomas subcutáneos en todo el cuerpo y también hay riesgo de cáncer renal.

SÍNDROMES GENÉTICOS DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER GINECOLÓGICO

Son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que tienen en común un incremento de riesgo de desarrollar cáncer. Las causas genéticas podrían ser cromosómicas, monogénicas o multifactoriales; el diagnóstico se basa en criterios clínicos, patrones de herencia y/o identificación de alteraciones en la secuencia del ADN.

Alteraciones cromosómicas: son aquellas que se pueden observar mediante el uso del microscopio. Se caracterizan por alterar el número o estructura de los cromosomas; generalmente afectan millones de pares de bases y clínicamente se presentan con múltiples defectos morfológicos o funcionales congénitos, debido a que afectan decenas a cientos de genes; hay pocos síndromes relacionados solo con cáncer.

Alteraciones monogénicas: afectan solo un gen y se clasifican según el patrón de herencia como

dominante, recesivo o ligado a X. La alteración puede producir ganancia o pérdida de función en la proteína; por ejemplo, el gen BRCA1 pierde su función reparadora de ADN debido a variaciones en su secuencia y esta pérdida permite la acumulación de variantes patogénicas en el genoma, generando cáncer de mama y/o ovario en los portadores de estas variantes genéticas. También existen casos de ganancia de función debido a variaciones del ADN, como el caso del protooncogén RET que aumenta la velocidad del ciclo celular, provocando finalmente cáncer de tiroides de tipo medular, conocido como parte del síndrome de MEN2⁽⁹⁾.

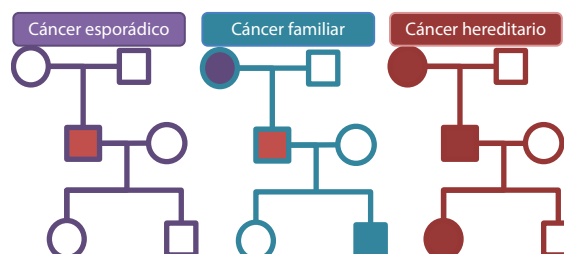
Alteraciones multifactoriales: son producto de la variación en más de 4 genes que tienen un efecto sumatorio para manifestar la enfermedad y también tienen influencia medioambiental. Obedece a un modelo matemático y los genes aún no se han descubierto. Generalmente forman parte de los casos de agregación familiar para cáncer, en los cuales no se pudo identificar el gen y tampoco un patrón de herencia; por esta razón son llamados casos de cáncer familiar.

CRITERIOS CLÍNICOS DE SOSPECHA DE CÁNCER HEREDITARIO

El cáncer hereditario se diagnostica en base a la historia personal y familiar, el examen físico completo, el estudio de patrones de herencia⁽¹⁰⁾ y el análisis de ADN. Debemos sospechar de cáncer hereditario en personas o familias que presenten por lo menos uno de los siguientes criterios:

- 1 caso de cáncer antes de los 50 años.
- 2 casos de cáncer en la misma persona.
- 3 miembros de la familia afectados con cáncer.

FIGURA 2. CÁNCER EPORÁDICO, FAMILIAR Y HEREDITARIO.





SÍNDROMES HEREDITARIOS MONOGÉNICOS

CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Se caracteriza por presentar variantes patogénicas en los genes BRCA1 o BRCA2. Las variantes patogénicas del gen BRCA1 se detectan en un 40% de familias con cáncer de mama y ovario. Otros riesgos que se incrementan son los de cáncer de colon, páncreas y próstata. En el caso del gen BRCA2, las variantes patogénicas se identifican en el 10% a 20% de familias con historia de cáncer de mama y ovario. Otros tipos de cáncer asociados son de próstata, páncreas, vesícula y conducto biliar, estómago y melanoma maligno⁽¹¹⁾.

Debido al riesgo elevado de cáncer de mama y ovario (tabla 1), se plantea como estrategia de control el seguimiento de las personas afectadas por este síndrome mediante estudios de imágenes cada 6 meses. Para este fin se intercalará la resonancia magnética y mamografía. También se propone la reducción de riesgo mediante cirugía profiláctica de ovario y trompas de Falopio en personas mayores de 35 años que hayan cumplido con su deseo reproductivo⁽¹²⁾, y cirugía profiláctica de ambas mamas.

SÍNDROME LI-FRAUMENI

Es un síndrome de predisposición al cáncer asociado con el desarrollo de sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, cáncer de mama premenopáusico, tumores cerebrales, carcinoma adre-

nocortical, leucemias y una variedad de otras neoplasias. Ocurren generalmente en la infancia o en la adultez temprana y los sobrevivientes tienen un mayor riesgo de múltiples cánceres primarios⁽¹⁴⁾. Se presenta en personas con variantes del gen TP53; se caracteriza por ser de herencia autosómica dominante; la edad promedio de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres con el síndrome de Li-Fraumeni es 33 años⁽¹⁴⁾.

SÍNDROME DE LYNCH

Se debe a variantes patogénicas en uno de los genes que participan en la reparación del ADN; estos genes son MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, principalmente. Presenta un incremento de riesgo de cáncer de colon, ovario, estómago, endometrio, hepatobiliar, genitourinario, cerebro y piel^(15,16).

- Cáncer de endometrio: riesgo de 30 a 40%; el promedio de edad es 46 años.
- Cáncer de ovario: el riesgo es de 9 a 12% y la edad promedio 42,5 años.
- Cáncer gástrico: riesgo de 13%; el promedio de edad es 56 años, el tipo histológico más común es el intestinal.
- Cáncer de vías urinarias: entre 4 y 10%; afecta principalmente el uréter y la pelvis renal.
- Intestino delgado, glioblastoma, laringe; el riesgo es de 1% a 3%.

TABLA 1. RIESGO DE CÁNCER EN INDIVIDUOS CON VARIANTE PATOGENICA BRCA1 Y BRCA2⁽¹³⁾.

Tipo de cáncer	Riesgo de la población general	Riesgo de cáncer	
		BRCA1	BRCA2
Mama	12%	46% a 87%	38% a 84%
Segundo cáncer de mama	2% dentro de los 5 años	21,1% dentro de 10 años 83% hasta los 70 años	10,8% dentro de 10 años 62% hasta los 70 años
Ovario	1% a 2%	39% a 63%	16,5% a 27%
Cáncer de mama en varón	0,1%	1,2%	Hasta 8,9%
Próstata	6% hasta los 69 años	8,6% hasta lo 65 años	15% hasta lo 65 años 20% a lo largo de la vida
Páncreas	0,50%	1% a 3%	2% a 7%
Melanoma (cutáneo y ocular)	1,6%		Riesgo elevado



SÍNDROME DE LEIOMIOMATOSIS Y CÁNCER DE CÉLULAS RENALES

La leiomiomatosis hereditaria y el cáncer de células renales se caracterizan por leiomiomas cutáneos (múltiples o únicos en el 76% de los individuos afectados), leiomiomas uterinos (fibromas) y/o un solo tumor renal. Aproximadamente entre 10 y 16% de las personas con este síndrome presentan tumores renales y la edad promedio de diagnóstico es 44 años⁽¹⁷⁾. El diagnóstico se establece con la identificación de una variante patogénica en el gen FH y/o las manifestaciones clínicas⁽¹⁸⁾.

SÍNDROME DE COWDEN

El cuadro clínico familiar y personal incluye macrocefalia, cáncer (mama, tiroides y endometrio) y tumores benignos como hamartomas gastrointestinales, lesiones cutáneas, fibroadenomas, quistes de mama. El riesgo de cáncer de mama es aproximadamente de 25 a 50%⁽¹⁹⁾. Los estudios de secuenciación demostraron que el gen PTEN presenta variantes patogénicas en 80% de los casos y tiene una forma de herencia autosómica dominante⁽¹⁹⁾.

SÍNDROME PEUTZ-JEGHERS

Se caracteriza por la asociación de poliposis gastrointestinal, pigmentación mucocutánea y predisposición al cáncer. El diagnóstico se realiza mediante hallazgos clínicos y se confirma

FIGURA 3. PEUTZ JEGHERS. HIPERPIGMENTACIÓN MUCOCUTÁNEA.



mediante la identificación de una variante patogénica en el gen STK11. Las personas con este síndrome tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, gástrico, pancreático, de mama y de ovario. También se reporta mayor riesgo de presentar tumores de los cordones sexuales, neoplasia benigna de los ovarios y adenoma maligno del cuello uterino (un cáncer raro y agresivo). Es de herencia autosómica dominante; sin embargo, aproximadamente el 45% de individuos afectados no tiene historia familiar de este síndrome⁽¹³⁾.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR: SECUENCIAMIENTO DEL ADN Y CLASIFICACIÓN DE VARIANTES

Los estudios genéticos se pueden realizar en cualquier tejido del cual se pueda obtener ADN, siendo la muestra ideal para detectar predisposición genética las muestras de sangre o saliva por su fácil acceso. Una vez obtenida la muestra se procede a la extracción de ADN y mediante el uso del secuenciador se obtiene la secuencia de pares de bases específica de cada persona, que nos permite identificar las variantes para explicar el probable síndrome en la familia. Generalmente, los estudios genéticos mediante el uso del secuenciador de segunda generación (NGS) permiten el análisis de múltiples genes en simultáneo. Para este fin, se agrupan los genes en base a su relación con la enfermedad a estudiar. Por ejemplo, para cáncer hereditario se han diseñado paneles de 10 a 80 genes^(20,21); en el caso de síndrome convulsivo son paneles de 200 genes, para déficit intelectual, autismo; el panel incluye 900 genes y hoy día es posible hacer estudios del exoma o genoma completo (20 000 genes), en caso que clínicamente fuera necesario.

CLASIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS

Mutaciones, polimorfismos, Variantes patogénicas, Variantes benignas, Variantes de significado incierto.

FIGURA 4. SECUENCIA DEL ANÁLISIS DE UNA MUESTRA PARA ESTUDIO GENÉTICO.

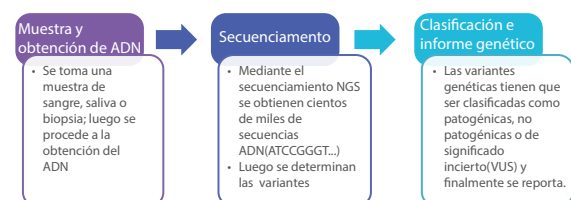




TABLA 2. ÓRGANOS AFECTADOS Y SÍNDROMES GENÉTICOS DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER GINECOLÓGICO.

Órgano	Síndrome genético	Gen	Tipo de herencia
Mama	Síndrome de cáncer de mama ovario hereditario	BRCA1 BRCA2 PTEN,TP53,CDHI STK11 CHEK2, BRIP1, RAD51, ATM	Autosómico dominante
Ovario	Síndrome de cáncer de mama ovario hereditario Síndrome de Lynch Ataxia telangiectasia	BRCA1 BRCA2 RAD51C MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ATM	Autosómico dominante Autosómico dominante Autosómico dominante Autosómico dominante Autosómico recesivo
Endometrio	Síndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Autosómico dominante
Útero	Li Fraumeni Dicer1 Leiomiomatosis uterina Síndrome Peutz Jeguers Síndrome de Bloom Anemia de Fanconi	P53 Dicer1 FH STK11 BLM BRCA2	Autosómico dominante Autosómico dominante Autosómico dominante Autosómico dominante Autosómico recesivo Autosómico recesivo
Células germinales	Síndrome de Li Fraumeni. Síndrome Beckwith-Wiedemann, Complejo de Carney Síndrome de Werner Leiomiomatosis y cáncer renal hereditario	TP53 CDKN1C PRKRA1A WRN FH	Autosómico dominante Autosómico dominante Autosómico dominante Autosómico recesivo Autosómico dominante
Trompas de Falopio	Cáncer de mama ovario hereditario Síndrome de Peutz Jeguerz	BRCA1, BRCA2 STK11	Autosómico dominante Autosómico dominante
Vulva	Anemia de Fanconi	BRCA1 BRCA2	Autosómico recesivo

Nuestro genoma contiene variantes comunes y propias de una persona, familia o población. Por esta razón, se vuelve sumamente complejo determinar si una variante encontrada en un paciente se relaciona con la enfermedad o no. Para ello, una vez obtenida las secuencias de ADN, se empiezan a comparar con secuencias de ADN consenso de los genes estudiados; si hay variantes, se procede a clasificarlas. Si la variante detectada tiene una frecuencia mayor al 1% en la población, se considera polimorfismo. Si es menor al 1% se denomina mutación, lo cual no significa en ningún caso que se relacione con la enfermedad; para este fin existen diferentes guías que toman en cuenta la frecuencia de la variante en la población, el impacto funcional sobre el gen y la proteína, su relación con la enfermedad, análisis bioinformáticos de simulación, etc. La guía más utilizada para clasificar las

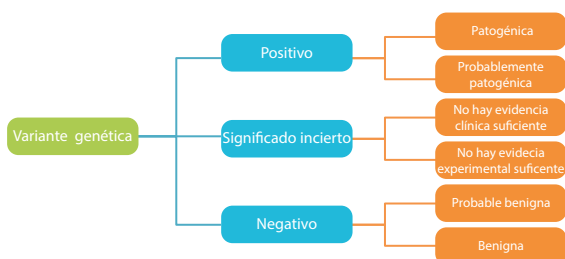
variantes es el consenso propuesto por el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG, por sus siglas en inglés), publicada el 2015^(22,23), que indica que los resultados genéticos se clasifican como se indica en la figura 5.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS GENÉTICOS EN PACIENTES CON CÁNCER

Los resultados genéticos según la clasificación genética de variantes nos permiten relacionar la enfermedad con el síndrome genético y es un criterio suficiente para hacer el diagnóstico, siempre y cuando el resultado sea positivo, incluso en ausencia de criterios clínicos, debido a que las enfermedades genéticas son muchas veces genéticas y clínicamente heterogéneas.

- Resultado positivo: significa que la prueba genética ha detectado una variante patogénica, indicando que el paciente presenta un síndrome genético de predisposición a cáncer, el cual aumenta su riesgo de presentar tumores a lo largo de su vida.
- Resultado negativo: significa que la prueba genética no ha podido detectar variantes patogénicas que expliquen la presencia del cán-

FIGURA 5. CLASIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS.





cer en esta persona; esto podría ser debido a que el cáncer es esporádico, no hereditario o que los genes aún no han sido estudiados. Deben interpretarse en relación a la historia personal y familiar. Se considera un verdadero negativo únicamente cuando un familiar de primer grado presenta una variante patogénica, la cual no ha sido detectada en el paciente estudiado.

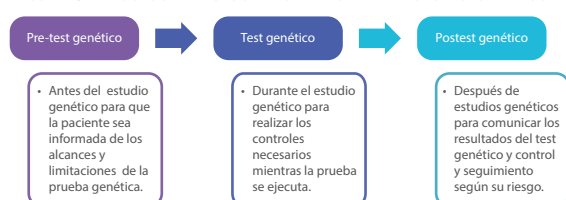
- Resultado variante de significado incierto: significa que no se ha podido clasificar la variante como patogénica o benigna debido a la falta de información clínica y/o de laboratorio. Por esta razón no puede hacerse desde el punto de vista científico mayor aseveración; sin embargo, no debemos desconocer la historia familiar o los predictores bioinformáticos que junto con el caso clínico podrían indicarnos que la variante pudiera reclasificarse como patogénica o no patogénica en el tiempo. Por tanto, se deberá comunicar la información al paciente y tomar decisiones en base a criterios clínicos, mientras el resultado sea incierto.

ASESORÍA GENÉTICA Y COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

La asesoría genética es un proceso de comunicación no directivo relacionado con las condiciones genéticas⁽²⁴⁾. Tiene como fundamento los principios bioéticos, priorizando la autonomía del paciente. Debe tener en cuenta múltiples aspectos del paciente y la familia^(25,26) y está indicando en aquellas personas en las que se tiene la sospecha o diagnóstico de una condición genética, con el objetivo de que el paciente pueda contar con toda la información necesaria para tomar la mejor decisión. Se lleva a cabo durante las diferentes etapas del estudio genético (figura 6).

Los aspectos fundamentales que se deben tomar en cuenta en toda consulta de asesoría genética son:

FIGURA 6. PROCESO DE ASESORÍA GENÉTICA PARA ESTUDIO GENÉTICO.



- Recolección de la historia familiar.
- Exploración de aspectos psicosociales y familiares.
- Planteamiento de estudios genéticos de laboratorio.
- Cálculo de riesgo.
- Comunicación, control y seguimiento de las familias afectadas.
- Discusión sobre las opciones de manejo médico del paciente.
- Referencia adecuada a los respectivos especialistas para el manejo clínico y seguimiento.

CONCLUSIÓN

- El cáncer hereditario es de origen genéticamente heterogéneo y se debe estudiar en toda persona con cáncer menor de 50 años con o sin historia familiar. Permite identificar los genes responsables de predisposición, cuantificar el riesgo, establecer el pronóstico y plantear opciones de manejo clínico o quirúrgico de manera preventiva para el paciente y para sus familiares que resulten portadores de variantes patogénicas en genes de predisposición al cáncer, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. 2011 [cited 2017 Sep 1]; Available from: [http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(11\)00127-9.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(11)00127-9.pdf). doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
2. COSMIC: Cancer Browser [Internet]. [cited 2017 Sep 3]. Available from: <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?ss=all&in=t&sn=prostate&hn=carcinoma>
3. Colvin H, Yamamoto K, Wada N, Mori M. Hereditary gastric cancer syndromes. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(4):765–77. doi:10.1016/j.soc.2015.06.002.
4. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. [cited 2017 Sep 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4695986/pdf/nihms-737785.pdf>. doi:10.1038/ajg.2014.435.
5. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of heredi-



- tary cancer genes. *Cancer*. 2017;123(10):1721–30. doi: 10.1002/cncr.30498.
6. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3:17004. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp20174>. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>.
 7. Dunning-Davies B, Parker A. Annual review of children with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed* [Internet]. 2016;101(2):102–11. Available from: <http://ep.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2014-308084>. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-308084>.
 8. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2018 Apr 21];13(8):834–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442214700638>. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8).
 9. Pacheco MC. Multiple endocrine neoplasia: a genetically diverse group of familial tumor syndromes. *J Pediatr Genet*. 2016;5(2):89–97. doi:10.1055/s-0036-1579758.
 10. Bennett RL, Steinhaus French K, Resta RG, Lochner Doyle D. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. [cited 2017 Sep 21]; Available from: <http://www.utswmedicine.org/health-pros/hereditary-cancer/assets/pedigree.pdf>. doi: 10.1007/s10897-008-9169-9.
 11. Parra-Baltazar IM, Quispe-Iporra SGE, Pinto-Dongo C, Sullcahuamán-Allende Y, Cruzate-Cabrejos V, Castro-Mujica MC. Mosaic down syndrome and acute lymphoblastic B cell-leukemia. *Iatreia*. 2016;29(4). doi: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v29n4a12>.
 12. Familial breast cancer | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [cited 2018 Aug 30]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10415/familial-breast-cancer>
 13. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome [Internet]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Sep 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301443>.
 14. Schneider K, Zelly K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome [Internet]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301488>.
 15. Síndrome de Lynch | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [cited 2017 Sep 3]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12282/sindrome-de-lynch>.
 16. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: A consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;147(2):502–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.186>.
 17. Pithukpakorn M, Toro JR. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer [Internet]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301430>
 18. Leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [cited 2018 Aug 31]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12840/leiomiomatosis-hereditaria-y-cancer-de-celulas-renales>.
 19. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1607–16.
 20. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian S V, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. 2015 [cited 2017 Oct 31];23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMSr1501341>. doi: 10.1056/NEJMSr1501341.
 21. Lumish HS, Steinfeld H, Koval C, Russo D, Levinson E, Wynn J, et al. Impact of panel gene testing for hereditary breast and ovarian cancer on patients. *J Genet Couns* [Internet]. 2017 Oct 29 [cited 2017 Sep 21];26(5):1116–29. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10897-017-0090-y>. doi: <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0090-y>.
 22. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Greenblatt MS, Hogervorst FBL, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat*. 2011;29(11):1282–91. doi: 10.1002/humu.20880.
 23. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
 24. Smerecnik CMR. A systematic review of the impact of genetic counseling on risk perception accuracy. [cited 2017 Sep 21]; Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10897-008-9210-z.pdf>. doi: 10.1007/s10897-008-9210-z.
 25. Bennett P, Wilkinson C, Turner J, Brain K, Edwards RT, Griffith G, et al. Psychological factors associated with emotional responses to receiving genetic risk information. *J Genet Couns* [Internet]. 2008 Jun 8 [cited 2017 Sep 21];17(3):234–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10897-007-9136-x>. <https://doi.org/10.1007/s10897-007-9136-x>.
 26. Facio FM, Lee K, O'Daniel JM. A genetic counselor's guide to using next-generation sequencing in clinical Practice. *J Genet Couns* [Internet]. 2014 Aug 24 [cited 2017 Sep 21];23(4):455–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10897-013-9662-7>. doi: <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9662-7>.